

THESIS

MUNICH

1968 ✓ 4

**Die Veränderungen der Elektrolyt-
und Metabolit-Konzentrationen im
Gehirn nach normovolämischer
Blutdrucksenkung
und ihre Reversibilität**

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

ULRICH] STEUDE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie
(Vorstand: Professor Dr. W. Brendel)
an der Chirurgischen Universitätsklinik München
(Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. R. Zenker)

DIE VERÄNDERUNGEN DER ELEKTROLYT- UND METABOLIT-
KONZENTRATIONEN IM GEHIRN NACH NORMOVOLÄMISCHER
BLUTDRUCKSENKUNG UND IHRE REVERSIBILITÄT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Ulrich Steude
aus Rottweil

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Brendel

Dekan: Prof. Dr. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 7. 1968

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. METHODIK	2
I. VERSUCHSANLAGE	2
II. VERSUCHSABLAUF	3
1. Perfusionstechnik	3
2. Versuchsverlauf	5
3. Messungen	6
4. Analysen	6
III. BESTIMMUNGSMETHODEN	7
1. Elektrolyt- und Wassergehalt	7
2. Metabolitgehalt	7
C. ERGEBNISSE	8
I. Der Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalt des Hirngewebes	8
1. Normaltiere	8
2. Der Einfluß der Perfusion	8
3. Der Einfluß der Blutdrucksenkung	8
4. Der Einfluß der Blutdruckerhöhung	16
II. Der Metabolitgehalt des Hirngewebes	18
1. Normaltiere	18
2. Der Einfluß der Perfusion	18
3. Der Einfluß der Blutdrucksenkung	21
4. Der Einfluß der Blutdruckerhöhung	25
III. Das EEG während der Blutdrucksenkung	26
D. DISKUSSION	28
I. DER EINFLUSS DER PERFUSION AUF DAS GEHIRN	28
II. DER EINFLUSS DER BLUTDRUCKSENKUNG	28

1. Die Hypoxie des Gehirns bei normovolämischer Hypotension durch Arfonad 29
2. Die Durchblutung des Gehirns bei normovolämischer Hypotension 31
3. Die Ausbildung und Lokalisation des cerebralen Ödems. 32
4. Die Metabolit- und Elektrolytveränderungen als Ursache der cerebralen Funktionsstörungen 35

III. DIE REVERSIBILITÄT DURCH BLUTDRUCKNORMALISIERUNG 37

E. ZUSAMMENFASSUNG 38

F. LITERATUR 39

A. EINLEITUNG

In der Klinik kommt der normovolämischen Hypotension bei der kontrollierten Blutdrucksenkung durch Ganglienblockade, beim Endotoxinschock und in der Frühphase der extracorporalen Zirkulation bei Anwendung einer Herz-Lungenmaschine Bedeutung zu. Hinweise aus der Literatur zeigen, daß nach längerer Drucksenkung diffuse cerebrale Funktionsstörungen unterschiedlicher Dauer und Tiefe auftreten können (16, 17, 21, 32, 33, 36, 37, 54).

Über die Verminderung der Hirndurchblutung bei der normovolämischen Blutdrucksenkung durch Ganglienblockade liegen ebenso wie über den Sauerstoffverbrauch des Gehirns zahlreiche Berichte vor (16, 17, 21, 36, 37). Die Untersuchungen zeigen, daß unterhalb des kritischen Druckbereiches von 55 - 60 mm Hg klinische Zeichen cerebraler Hypoxie auftreten, während die Sauerstoffaufnahme des Gehirns noch nicht oder nur unwesentlich gesenkt ist (16, 17, 36, 37).

Der Zweck der vorliegenden Untersuchung ist, an Hand von Beobachtungen verschiedener Größen im Hirngewebe direkt den Einfluß der Hypotension zu analysieren und damit die kritischen Druckgrenzen besser zu definieren. Um den Einfluß des bei normovolämischer Drucksenkung reduzierten Herzzeitvolumens (16, 17) auszuschalten, wurde eine künstliche Perfusion mit konstantem Stromvolumen verwandt.

Als Parameter wurden im Hirngewebe einmal die auf Sauerstoffmangel sehr empfindlich reagierenden Metabolite der Glykolyse und des Energiestoffwechsels, und zum anderen die Gehalte an Wasser-, Natrium-, Chlorid und Kalium bestimmt.

B. METHODE

Die Versuche wurden an Bastardhunden beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 8 - 12 kg durchgeführt. Versuchs- und Spendertiere wurden mit 20 - 30 mg/kg Pentobarbital⁺ narkotisiert und endotracheal intubiert. Vor dem Versuch wurde die Blutverträglichkeit zwischen Spender- und Versuchstier durch Kreuzprobe geprüft; die Gerinnungshemmung wurde mit Heparin⁺⁺ (3 mg/kg K.G. i.v.) erreicht.

Die Versuche wurden in der Zeit von Juli 1965 bis November 1967 im Institut für Experimentelle Chirurgie an der Chirurgischen Universitätsklinik München durchgeführt.

I. VERSUCHSANLAGE

Gruppe I: Als NORMALWERTE für die Metabolit-, Wasser- und Elektrolytgehalte dienten die Werte von 15 mit Pentobarbital⁺ narkotisierten Tieren ohne isolierte Kopfperfusion.

Gruppe II: Zur KONTROLLE der Methode wurden 8 Tiere 1 Std. bei einem arteriellen Mitteldruck über 100 mm Hg perfundiert.

Gruppe III: Arterielle Hypotension durch Trimethaphan⁺⁺⁺ (ARFONAD).

An 10 Tieren wurde isoliert der Einfluß der arteriellen Drucksenkung auf Werte zwischen 30 und 70 mm Hg auf das Gehirn untersucht. Als Versuchsanordnung mit genauer Kontrolle der Durchblutungsmenge bot sich die isolierte Perfusion des Hundekopfes an.

Bei weiteren 5 Tieren erfolgte die Senkung des arteriellen Mitteldruckes während eines partiellen, extracorporalen Kreislaufes.

⁺ Nembutal-Sodium, Abbot lab., Chicago

⁺⁺ Heparin Novo, Mainz

⁺⁺⁺ Arfonad^R Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Baden

Gruppe IV: Arterielle Hypotension wie bei Gruppe III mit anschließender Drucknormalisierung. Bei 5 Tieren wurde nach 60 Min. Hypotension der Systemdruck durch intravenöse Gabe von Arterenol⁺ wieder für 1 bzw. 3 Stunden auf seine Ausgangshöhe angehoben.

II. VERSUCHSABLAUF

1. Perfusionstechnik

a) Isolierte Perfusion des Kopfpräparates

Nach Freilegung beider Venae jugulares und der Carotiden wurden die Gefäße rasch kanüliert, wobei immer eine A. Carotis voll durchblutet blieb (die gesamte Kanülierungszeit beider Carotiden betrug im Mittel 30 Sek.). Ein weiterer Katheter wurde zum rechten Vorhof vorgeschoben. Bei den anfänglichen Versuchen wurden zusätzlich die Aa. und Vv. vertebrales nach Eröffnen des Foramen transversum im 3. oder 4. Halswirbel abgebunden und die tiefe Hals- und Nackenmuskulatur durch eine straffe Drahtmanschette abgeklemt (Methode nach Brendel). (Wegen der nichtunterbundenen Spinalgefäße trat in einigen Versuchen ein geringer Verlust des Perfusionsblutes auf.) Da diese Maßnahme keinen Einfluß auf die Resultate zeigte, wurde sie in den letzten Versuchen nicht mehr durchgeführt. Bei einigen Versuchen wurde in den Sinus sagittalis eine Kanüle eingeführt, um venöses Blut zu entnehmen.

Nach Perfusionsbeginn wurde der Hund über den Vorhofkatheter in das extracorporale System entblutet (s. Perfusionsschema Abb. 1) um möglichst wenig Spenderblut zu verwenden.

Das aus den Jugularvenen bzw. der Vena cava superior abfließende Blut wurde über ein Reservoir (R) zu einem Gitteroxygenator (10 Gitter à 15 x 20 cm) über eine Okklusivpumpe⁺⁺ nach Passage eines Wärmeaustauschers (Typ Brown-Harrison) und eine Luftblasenfalle (F) in die Carotiden gepumpt. Das Füllvolumen des Systems betrug 600 ml. Der Oxygenator wurde mit einem Gasgemisch von 95 % O₂ und 5 % CO₂ versorgt.

⁺ Farbwerke Hoechst, Frankfurt am Main

⁺⁺ Fa. Weisshaar-Elektronik, München

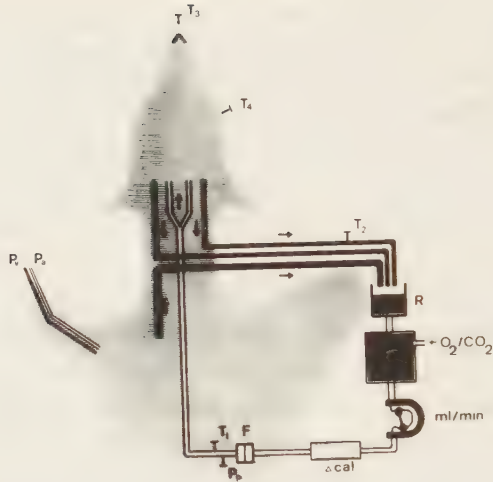


Abb. 1: Perfusionsschema, isoliertes Kopfpräparat

b) Partieller veno-arterieller Bypass

Aus beiden Venae femorales und dem rechten Vorhof wurde das venöse Blut in das oben beschriebene extracorporale System abgeleitet, und über eine Femoralarterie retrograd perfundiert (Abb. 2). Bei dieser Versuchsanordnung wurde ein Scheibenoxxygenator (KAY-CROSS) verwendet.

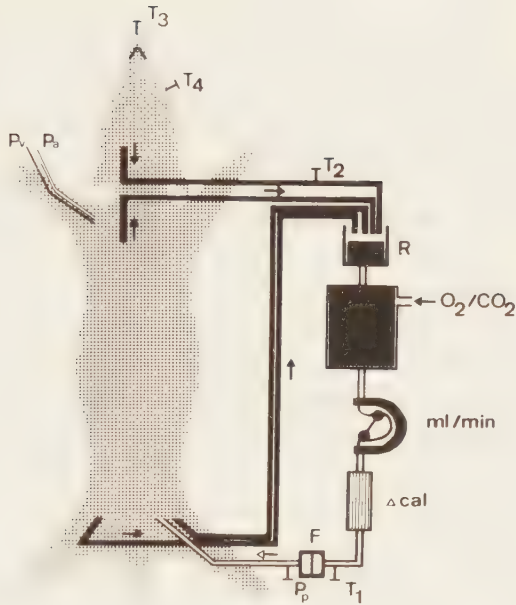


Abb. 2: Perfusionsschema, veno-arterieller Bypass

2. VERSUCHSVERLAUF

Nach Perfusionsbeginn wurde ein konstanter mittlerer arterieller Ausgangsdruck von ca 120 mm Hg und ein ausreichendes Durchblutungsvolumen mit der arteriellen Okklusivpumpe eingestellt. Dann wurde der arterielle Mitteldruck entweder für 60 Min. beibehalten oder durch kontinuierliche Zugabe von ARFONAD zum extra-corporalen System für 1 Std. auf Werte zwischen 30 - 70 mm Hg gesenkt.

ARFONAD⁺, ein Trimethaphan-Campher-sulfonat, ist ein Ganglienblocker, der zur kontrollierten Blutdrucksenkung breite Anwendung gefunden hat. Seine pharmakologische Wirkung beruht in der kompetitiven Hemmung von Acetylcholin,

⁺ Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Baden

welches an den parasympathischen und sympathischen Synapsen zwischen dem ersten und zweiten Neuron und bei der Übertragung der Impulse des parasympathischen zweiten Neurons auf das Erfolgsorgan als Überträgerstoff wirkt. Dabei wird nur die Reizübertragung vom ersten zum zweiten Neuron im peripheren Ganglion selbst blockiert, während die prae- und postganglionären Fasern, sowie die Übertragung der parasympathischen Erregung auf das Erfolgsorgan unbeeinflusst bleibt.

Der blutdrucksenkende Effekt kommt durch die Verminderung oder Ausschaltung des vom sympathischen Nervensystem aufrechterhaltenen Gefäßtonus zustande, wodurch eine Weitstellung der peripheren Strombahn eintritt.

Bei den Versuchen zur Kontrolle der Reversibilität der Veränderungen wurde nach der 1stündigen Hypotension die Arfonadwirkung durch eine Adrenalininfusion aufgehoben. Nach der Anhebung des Systemdrucks auf die Ausgangshöhe wurden die Tiere vom extracorporalen Kreislauf entfernt und 1 - 3 Stunden unter Kontrolle des arteriellen Druckes, der Säure-Baseverhältnisse und der arteriellen O_2 -Sättigung beobachtet.

3. Messungen

- a) Fortlaufend arterieller Druck (a. brachialis) und Perfusionsdruck, sowie zentralvenöser Druck mittels Strain-Gauge, Modell Statham P₂₃D.
- b) Fortlaufend Temperatur mit Thermoelementen (arteriell, venös, Zunge, Gehirn.)
- c) Fortlaufend fronto-occipitales EEG.

4. Analysen

Während des Versuches wurden in regelmäßigen Abständen Blutproben zur Bestimmung der Serumelektrolyte, der O_2 -Sättigung (art. und venös, AO-Oxymeter, Hellige) des pH, pCO_2 , Standardbicarbonats (Mikroastrup), des Hämatokrits und der Hämolyse abgenommen. Am Ende des Versuches wurde bei kontinuierlicher Perfusion die Schädeldecke mit einem Zahnbohrer geöffnet und mit einer in flüssiger Luft vorgekühlten Gefrierstoppzange Gewebe aus Rinde und Kleinhirn entnommen, sofort in flüssige Luft überführt und dort bis zur Aufarbeitung aufbewahrt. Weiter wurden aus fünf topographisch verschiedenen Regionen (Rinde, Nucleus caudatus, Medulla oblongata, Capsula interna und Kleinhirn), sowie aus dem Musculus frontalis Gewebeproben zur Bestimmung des Wasser-, Na-, K-Gehaltes entnommen. In Rinde, Medulla und Kleinhirn wurde auch der Chloridgehalt bestimmt.

III. BESTIMMUNGSMETHODEN

1. Elektrolyt- und Wassergehalt

Der Wassergehalt der Proben wurde durch 48stündiges Trocknen auf Gewichtskonstanz bestimmt. Natrium- und Kaliumgehalt des Gehirns wurden nach trockener Veraschung (Burck) und der des Musculus frontalis nach einer früher beschriebenen Methode (Reulen) analysiert. Chlorid wurde nach SCRIBNER bestimmt.

2. Metabolitgehalt

Das gefrorene Gewebe wurde in vorgekühlten Porzellanmörsern in flüssiger Luft pulverisiert, in kalter Perchlorsäure enteiweißt, homogenisiert und zentrifugiert. Ein aliquoter Teil des Überstandes wurde mit Methylrot als Indikator versetzt und mit Kaliumcarbonat auf pH 6,9 - 7,2 neutralisiert. ATP, ADP, AMP, Lactat, Pyruvat und Phosphocreatin wurden im enzymatischen UV-Test, Phosphat im Farbstest ermittelt (Photometer Eppendorf). Folgende Methoden wurden verwendet: ATP und Phosphocreatin (Stein-Lamprecht), ADP und AMP (Adams), Lactat (Hohorst), Pyruvat (Bücher), Phosphat (Fiske-Subbarow).

C. ERGEBNISSE

1. DER WASSER-, NATRIUM- UND KALIUMGEHALT DES HIRNGEWEBES

1. Normaltiere

Tab. 1a enthält die Normalwerte des Wasser-, Natrium- und Kaliumgehaltes für 5 topographisch verschiedene Hirnregionen, sowie für einen quergestreiften Muskel (Werte von 11 Sommer- und von 5 Wintertieren). Die relativ große Streuung der Werte dürfte einmal durch die inhomogenen Versuchstiere (Vorgeschichte, Rasse, Geschlecht, Alter) und zum anderen durch die Differenzen des Elektrolytgehaltes zwischen Sommer- und Wintertieren bedingt sein. So liegen im Sommer die Natrium- und Kaliumwerte aller 5 untersuchten Hirnareale unter den entsprechenden Winterwerten. Dem gegenüber verhält sich der Wassergehalt uneinheitlich.

2. Der Einfluß der Perfusion

Nach 60 Min. Perfusion bleibt der Wassergehalt, mit Ausnahme der Medulla und des Kleinhirns, im Bereich der Norm (Tab. 1). Bei der großen Streuung des Normalwertes liegt der Unterschied jedoch außerhalb einer statistischen Signifikanz. Der Natriumgehalt ist in allen Arealen nach 60 Min. Perfusion gegenüber den Normalwerten abgesunken. Es scheint demnach ein echter, perfusionsbedingter Natriumverlust vorzuliegen. Der Kaliumgehalt liegt, mit Ausnahme der Medulla nach der Perfusion höher als bei den Normalwerten.

3. Der Einfluß der Blutdrucksenkung

Die Ergebnisse sind in Tab. II enthalten. Aus dieser Aufstellung sowie aus Abb. 3 - 5 geht hervor, daß die 1stündige normovolämische Hypotension zu charakteristischen Veränderungen des Wasser- und Elektrolytgehaltes im Hirngewebe führt.

Tabelle Ia: Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalt in grauer und weißer Substanz sowie im "Gesamthirn" des Hundes im Sommer, Winter und nach 1-stündiger Perfusion des Kopfes

	Sommertiere	Wintertiere	Mittelwerte Sommer + Winter	Perfusionskon- trollen
Gr. Subst.				
H ₂ O	81,34 ± 0,44 (6)	81,36 ± 0,55 (4)	81,35 ± 0,18 (10)	81,23 ± 0,14 (7)
Na	219,12 ± 5,88 (6)	244,67 ± 0,65 (4)	231,90 ± 5,40 (10)	204,79 ± 4,51 (7)
K	416,86 ± 10,33 (6)	491,50 ± 12,32 (4)	454,18 ± 13,47 (10)	470,02 ± 4,25 (7)
W. Subst.				
H ₂ O	70,04 ± 0,34 (6)	70,58 ± 0,55 (4)	70,32 ± 0,27 (10)	69,84 ± 0,38 (7)
Na	142,28 ± 2,15 (6)	167,25 ± 3,10 (4)	154,76 ± 4,21 (10)	141,52 ± 4,32 (7)
K	209,65 ± 6,88 (6)	274,00 ± 11,49 (4)	241,85 ± 11,75 (10)	242,56 ± 11,05 (7)
Ges. Hirn				
H ₂ O	75,74 ± 0,26 (6)	75,97 ± 0,27 (4)	75,90 ± 0,20 (10)	75,53 ± 0,22 (7)
Na	180,57 ± 4,76 (6)	205,96 ± 1,44 (4)	190,76 ± 4,40 (10)	173,15 ± 4,36 (7)
K	301,55 ± 16,79 (6)	382,75 ± 10,23 (4)	340,98 ± 15,95 (10)	356,29 ± 4,65 (7)

± sx. Angegeben: H₂O in ml / 100; Feuchtgewicht; Na und K in mval / kg Trockengewicht.

Tab. I: Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalt in verschiedenen Arealen des Hundchirns. Normalwerte und Perfusionskontrollen. Angegeben ist $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. In Klammern Anzahl der Einzelwerte. H_2O in ml/100 g Feuchtgewicht; Na und K in mval/kg Trockengewicht

		Normalwerte	Perfusionskontrollen
Rinde	H_2O (% F.G.)	$81,52 \pm 0,25$ (15)	$81,49 \pm 0,19$ (8)
	Na (mval/kg T.G.)	$241,60 \pm 2,14$ (11)	$215,07 \pm 5,30$ (8)
	K (mval/kg T.G.)	$471,06 \pm 3,04$ (11)	$482,37 \pm 8,88$ (8)
graue Kerne	H_2O (% F.G.)	$81,19 \pm 0,29$ (15)	$80,97 \pm 0,10$ (7)
	Na (mval/kg T.G.)	$222,20 \pm 5,97$ (10)	$194,51 \pm 3,47$ (7)
	K (mval/kg T.G.)	$437,30 \pm 4,57$ (9)	$457,66 \pm 5,39$ (7)
Medulla	H_2O (% F.G.)	$71,74 \pm 1,06$ (14)	$70,80 \pm 0,51$ (6)
	Na (mval/kg T.G.)	$160,50 \pm 2,18$ (11)	$143,61 \pm 3,59$ (7)
	K (mval/kg T.G.)	$262,50 \pm 10,64$ (11)	$256,00 \pm 10,41$ (7)
Capsula interna	H_2O (% F.G.)	$68,98 \pm 0,31$ (16)	$68,88 \pm 0,35$ (7)
	Na (mval/kg T.G.)	$149,03 \pm 0,92$ (11)	$139,43 \pm 5,84$ (8)
	K (mval/kg T.G.)	$221,20 \pm 7,65$ (11)	$229,12 \pm 12,01$ (8)
Kleinhirn	H_2O (% F.G.)	$77,44 \pm 0,50$ (12)	$77,79 \pm 0,61$ (8)
	Na (mval/kg T.G.)	$189,63 \pm 5,87$ (11)	$165,92 \pm 4,89$ (8)
	K (mval/kg T.G.)	$354,00 \pm 12,04$ (11)	$380,62 \pm 17,55$ (8)

Tab. II:

Änderungen des Wasser-, Natrium- und Chloridgehaltes in verschiedenen topographischen Regionen des Gehirns bei normovolämischer Hypotension (alle Angaben siehe Tab. I)

	Perfusionskontrollen	Hypotension (70 - 60 mm Hg)	Hypotension (60 - 50 mm Hg)	Hypotension (50 - 40 mm Hg)	Hypotension (40 - 30 mm Hg)
H ₂ O	81,49 ± 0,19 (8)	80,00 ± 0,71 (4)	81,43 ± (2)	82,38 ± 0,36 (4)	83,10 ± 0,27 (5)
Na	215,07 ± 5,30 (8)	206,35 ± 11,32 (4)	209,63 (2)	236,43 ± 13,81 (4)	263,25 ± 15,08 (5)
Cl	209,29 ± (4)	213,98 (3)	196,14 (2)	226,08 (3)	252,06 ± (3)
K	482,37 ± 8,88 (8)	477,10 ± 25,09 (4)	463,00 (2)	472,00 ± 8,50 (4)	449,40 ± 15,64 (5)
H ₂ O	80,97 ± 0,10 (7)	81,32 ± 0,49 (3)	81,65 (2)	81,88 ± 0,41 (4)	83,20 ± 0,45 (5)
Na	194,51 ± 3,43 (7)	200,15 ± 7,23 (4)	211,13 (2)	226,75 ± 18,83 (4)	231,71 ± 11,27 (5)
K	457,66 ± 5,39 (7)	441,37 ± 13,09 (4)	434,62 (2)	418,43 ± 18,44 (4)	412,30 ± 8,76 (5)
H ₂ O %	70,80 ± 0,51 (6)	70,47 ± 0,62 (3)	70,49 (2)	71,27 ± 0,78 (4)	70,69 ± 0,36 (4)
Na	143,61 ± 3,59 (7)	137,21 ± 4,72 (3)	124,25 (1)	143,44 ± 2,57 (4)	138,35 ± 2,67 (4)
Cl	138,25 (3)	142,01 (1)	110,16 (2)	129,41 (2)	123,99 (5)
K	256,00 ± 10,41 (7)	284,25 ± 39,99 (3)	242,25 (2)	255,50 ± 13,95 (4)	243,10 ± 12,06 (5)
H ₂ O %	68,88 ± 0,35 (8)	68,95 ± 1,06 (3)	68,80 (2)	69,02 ± 0,78 (3)	69,37 ± 0,51 (4)
Na	139,43 ± 5,84 (8)	134,16 ± 7,26 (4)	119,50 (1)	130,08 ± 1,74 (3)	129,81 ± 7,50 (3)
K	229,12 ± 12,01 (8)	238,38 ± 15,37 (4)	213,00 (2)	234,31 ± 9,72 (4)	224,65 ± 7,97 (5)
H ₂ O %	77,79 ± 0,61 (8)	78,46 ± 0,64 (4)	78,45 (2)	80,88 ± 0,99 (4)	80,90 ± 0,62 (5)
Na	165,92 ± 4,89 (8)	170,98 ± 9,42 (4)	173,00 (2)	233,43 ± 25,42 (4)	229,82 ± 12,35 (5)
Cl	158,47 (3)	157,20 (2)	165,25 (2)	212,21 (4)	225,99 (4)
K	380,62 ± 17,55 (8)	379,00 ± 15,34 (4)	367,00 (2)	368,43 ± 9,78 (4)	371,50 ± 6,51 (5)
H ₂ O %	76,94 ± 0,28 (6)	77,02 ± 0,51 (4)	75,85 (2)	77,11 ± 0,77 (4)	77,13 ± 0,46 (5)
Na	127,23 ± 7,50 (6)	143,28 ± 17,71 (3)	118,75 (2)	129,53 ± 9,65 (4)	129,75 ± 13,70 (5)
K	316,50 ± 20,28 (6)	320,81 ± 21,76 (4)	274,25 (2)	338,62 ± 21,25 (4)	329,35 ± 6,77 (5)

Mit sinkendem Systemdruck nimmt das Hirngewebe progredient Wasser und Natrium auf. Diese Einlagerung setzt erst unterhalb einem arteriellen Mitteldruck von 60 mm Hg ein. Dabei sind Rinde, graue Kerne und Kleinhirn wesentlich stärker betroffen als die Anteile der weißen Substanz, nämlich Capsula interna und Medulla. Im Folgenden wurden deshalb diese beiden Gruppen getrennt besprochen, wobei auf das spezielle Verhalten der verschiedenen topographischen Hirnareale eingegangen wird.

a) Rinde, graue Kerne und Kleinhirn

In Abb. 3 - 5 sind die Wasser- und Elektrolytveränderungen in den einzelnen Druckbereichen gegenüber den Werten der Perfusionskontrollen graphisch aufgetragen. Zum Vergleich ist die Streuung der Kontrollwerte angegeben. Demnach treten bei einer 1-stündigen Hypotension auf Werte zwischen 70 - 60 mm Hg keine wesentlichen Veränderungen auf. Erst bei einem arteriellen Mitteldruck unter 60 mm Hg setzt im Kleinhirn und grauen Kerngebieten eine geringe Natrium- und Wassereinlagerung ein. Eindeutige Veränderungen in allen drei Arealen treten jedoch auf, wenn der art. Mitteldruck für 1 Std. auf 50 - 40 mm Hg gesenkt wird. Mit einer Zunahme des Wassergehalts um 3,09 % / 100 g F. G. ($p < 0,001$) ist das Kleinhirn am stärksten betroffen. Dann folgen die grauen Kerne mit einer Einlagerung von 0,9 % Wasser ($p < 0,001$) und 32,24 mval Natrium ($p < 0,001$), die Hirnrinde mit 0,89 % Wasser ($p < 0,001$) und 21,36 mval Natrium ($p < 0,001$). Das entspricht einer Volumenvermehrung dieser Areale um 16 % bzw. 5 % und 4,8 % (Berechnung nach Elliott und Jasper).

Abb. 3:

Die Änderung des Wassergehaltes verschiedener Hirnareale und des M. frontalis nach 1-stündiger Drucksenkung auf 70 - 30 mm Hg durch Arfonad. Re. im Bild sind die sx der Perfusionskontrollen angegeben. F.G. = Feuchtgewicht.

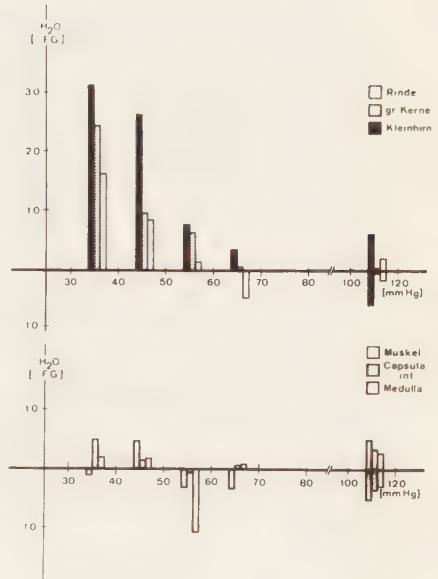
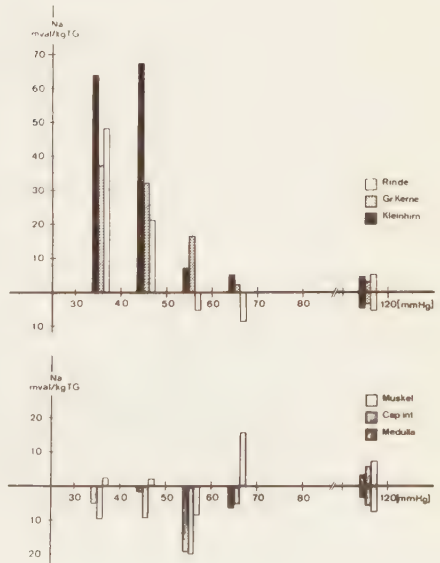


Abb. 4:

Die Änderung des Natriumgehaltes verschiedener Hirnareale und des M. frontalis nach 1-stündiger Drucksenkung auf 70 - 30 mm Hg durch Arfonad. Re. im Bild sind die sx der Perfusionskontrollen angegeben. T.G. = Trockengewicht.



Im Druckbereich von 40 - 30 mm Hg nimmt die Wassereinlagerung in sämtlichen drei Hirnarealen noch weiter zu. Sie erreicht im Kleinhirn 3,11 % / 100 F. G., in den grauen Kernen 2,23 % und in der Hirnrinde 1,61 %. Diese Zunahme ist in sämtlichen Gebieten mit $p < 0,001$ statistisch hoch signifikant. Entsprechend ist der Natriumnettoeinstrom in der Hirnrinde auf 48,18 mval und in den grauen Kernen auf 37,20 mval Na / kg T. G. angewachsen.

Aus der Wassereinlagerung errechnet sich eine Volumenvermehrung des Kleinhirns von 16,5 %, der grauen Kerne von 15 % und der Cortex von 10 %. Diese Werte zeigen, daß bei dieser Gruppe eine starke Hirnschwellung bzw. Schädelinnendrucksteigerung vorliegen muß.

Parallel, aber in umgekehrter Richtung, nimmt der Kaliumgehalt mit zunehmender Drucksenkung ab (Abb. 5). Im Gegensatz zu den oben angeführten Veränderungen weisen hier die grauen Kerne den stärksten Verlust auf, während die Abnahme im Kleinhirn und in der Hirnrinde die Streuung der Perfusionskontrollen nicht überschreiten.

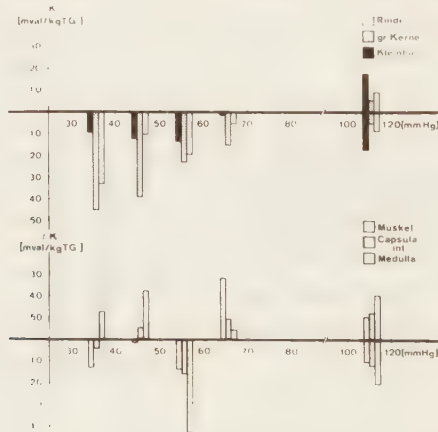


Abb. 5: Die Änderung des Kaliumgehalts verschiedener Hirnareale und des M. frontalis nach einstündiger Drucksenkung auf 70 - 30 mm Hg durch Arfonad^R. Re. im Bild sind die $\bar{x}$ der Perfusionskontrollen angegeben.

Bei den Versuchen wurde als einziges Anion in Cortex, Medulla und Cerebellum Chlorid bestimmt. Es verhält sich fast identisch dem Natrium. Zwischen der Zunahme der beiden Ionen im Gewebe findet sich eine lineare Abhängigkeit, so daß die Vermutung naheliegt, daß zusammen mit Natrium als Anion Chlorid in das Gewebe einwandert. Eine ähnliche Beziehung charakterisiert die Natrium-Wassereinlagerung, das heißt, mit zunehmendem Natriumgehalt steigt der Wassergehalt im Gewebe an. Diese Beziehung wird deswegen hervorgehoben, weil sich aus ihr wesentliche Folgerungen für den Mechanismus der Ödementstehung ergeben. Rinde, Basalganglien und Kleinhirn weisen ähnliche Regressionsgeraden auf (Rinde: $y = 74,88 + 0,031x$, $r = 0,80$; Basalganglien: $y = 75,27 + 0,031x$, $r = 0,75$; Kleinhirn: $y = 71,99 + 0,039x$, $r = 0,96$). Der hohe Korrelationskoeffizient weist auf den engen Zusammenhang hin (Abb. 6).

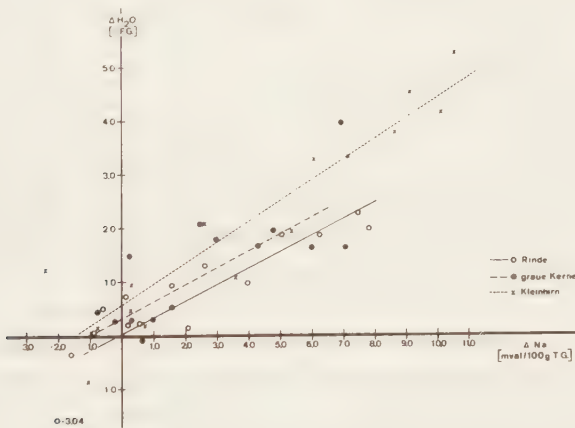


Abb. 6: Abhängigkeit der Wassereinlagerung von der Na-Vermehrung im Hirngewebe nach inkompletter Ischämie des Gehirns. Eingezeichnet sind die Regressionsgeraden für Rinde, graue Kerne und Kleinhirn.

b) Capsula interna, Medulla und Musculus frontalis

Beide genannten Hirnareale erfahren durch die arterielle Drucksenkung, selbst in tiefstem Druckbereich, keine charakteristischen Veränderungen ihres Wasser- und Natriumgehaltes. Sämtliche Veränderungen liegen, wie Tab. II und Abb. 3 - 5 zeigen, innerhalb der Streubreite der Perfusionskontrollen. Nur im Druckbereich zwischen 60 und 50 mm Hg erfolgt ein geringer Verlust an Natrium, Kalium und Wasser.

Zum Vergleich sei das Verhalten eines quergestreiften Muskels aufgeführt. Im Gegensatz zum Gehirn bleiben druckabhängige Verschiebungen aus.

Während der Kontrollperfusion bleibt die Natriumkonzentration im Serum konstant. Die Kaliumkonzentration nimmt in den ersten 10 Min. der Perfusion von 3,66 auf 3,13 mval ab und erreicht am Ende der Perfusion 3,36 mval /l. Die Serumwerte nach der Drucksenkung zeigen kein davon abweichendes Verhalten.

4. Der Einfluß der Blutdruckerhöhung

Bei 2 Tieren wurde nach 1 Std. Hypotension auf 40 - 50 mm Hg und bei 3 Tieren nach 1 Std. Hypotension auf 50 - 60 mm Hg der Systemdruck durch eine intravenöse Gabe von Noradrenalin auf den Ausgangswert angehoben. Tab. V enthält die Werte der einzelnen Hirnareale. Verglichen mit den Mittelwerten der jeweiligen Gruppen nach Hypotension ohne nachfolgende Druckerhöhung auf 40 - 50 mm Hg und 50 - 60 mm Hg (Δ -Werte der Tabelle) findet sich ein starke Reduktion des Hirnödems, d. h., eine Ausschwemmung von Wasser und Natrium und eine Akkumulierung von Kalium. Diese Ausschwemmung erreicht allerdings innerhalb der geprüften 60 Min. bei der ersten Gruppe in Rinde (Druck 40 - 50 mm Hg) und Kleinhirn nicht den Normalwert. Im Bereich der Capsula interna tritt sogar ein Zuwachs von Natrium und Wasser auf.

Bei den Tieren nach Druckerhöhung von 50 - 60 mm Hg sind mit Ausnahme des Kleinhirns, welches noch ein mäßiges Ödem aufweist, alle Elektrolytveränderungen wieder normal, bzw. die Wasser- und Natriumabgabe überschreitet den Normalwert. Der Kaliumgehalt ist bei beiden Gruppen in allen Einzelarealen über den Normalwert hinaus angestiegen.

Tab. V: Änderungen des Wasser-, Natrium und Kaliumgehaltes in verschiedenen Hirnarealen nach Druckerhöhung. (Alle Angaben s. Tab. I). Bei 2 Tieren wurde nach Hypotension auf 40 - 50 mm Hg und bei 3 Tieren nach Hypotension auf 50 - 60 mm Hg der Systendruck 60 bzw. 180 Min. lang wieder auf die Ausgangshöhe angehoben (s. Text.) Die in den Zwischenspalten angegebenen Δ -Werte zeigen die Veränderungen nach der Druckerhöhung gegenüber den Mittelwerten der jeweiligen Gruppe nach 1-stündiger Hypotension auf 40 - 50 bzw. 50 - 60 mm Hg.

	Perfusions- kontrollen	Druckerhöhung 60 min (40 - 50 mm Hg)		Druckerhöhung 180 min (50 - 60 mm Hg)		
			Δ		Δ	
Rinde	H ₂ O	81,49 $\pm$ 0,19 (8)	82,13 (2)	- 0,25	81,23 (3)	- 0,20
	Na	215,07 $\pm$ 5,30 (8)	235,12 (2)	- 1,4	198,10 (3)	- 11,50
	K	482,37 $\pm$ 8,88 (8)	515,50 (2)	+43,0	489,30 (3)	+ 26,3
gr. Kerne	H ₂ O	80,97 $\pm$ 0,10 (7)	80,95 (2)	- 0,93	80,26 (3)	- 1,39
	Na	194,51 $\pm$ 3,47 (7)	206,00 (2)	-20,7	177,3 (3)	- 33,8
	K	457,66 $\pm$ 5,39 (7)	483,0 (2)	+65,0	443,9 (3)	+ 9,3
Medulla	H ₂ O	70,80 $\pm$ 0,51 (6)	70,87 (2)	- 0,40	69,82 (3)	- 0,67
	Na	143,61 $\pm$ 3,59 (7)	145,6 (2)	+ 2,2	130,3 (3)	+ 6,0
	K	256,00 $\pm$ 10,41 (7)	271,3 (2)	+16,0	255,4 (3)	+ 13,2
Caps. int.	H ₂ O	68,88 $\pm$ 0,35 (7)	70,77 (2)	+ 0,75	67,64 (3)	- 1,16
	Na	139,43 $\pm$ 5,84 (8)	148,1 (2)	+18,0	119,0 (3)	0
	K	229,12 $\pm$ 12,01 (8)	256,5 (2)	+22,0	216,7 (3)	+ 3,7
Kleinhirn	H ₂ O	77,79 $\pm$ 0,61 (8)	78,92 (2)	- 1,96	73,10 (3)	- 0,35
	Na	165,92 $\pm$ 4,89 (8)	185,0 (2)	-48,4	171,7 (3)	- 1,3
	K	380,62 $\pm$ 17,55 (8)	421,5 (2)	+53,0	398,4 (3)	+ 31,4

II. METABOLITGEHALT DES HIRNGEWEBES

1. Normaltiere

Die Werte sind in Tab. III u. IV aufgeführt. Die Werte für die Hirnrinde stimmen im wesentlichen mit denen anderer Untersuchungen am Gesamthirn (Mäuse, Kaninchen) überein. (13, 33, 50, 60). Für die Hirnrinde der Katze liegen vergleichbare Werte von Schmahl und Mitarb. vor (52).

Mit Luminalanästhesie und einer günstigeren Entnahmetechnik konnten höhere Gewebskonzentrationen für CrP und ATP und niedrigere für Lactat gemessen werden. Aus dem Kleinhirn konnten aus technischen Gründen keine verwertbaren Normalwerte gemessen werden.

2. Der Einfluß der Perfusion

Bei einem ausreichend bemessenen Perfusionsvolumen und normalem Perfusionsdruck treten keine Änderungen der labilen energiereichen Phosphate auf. Lediglich Lactat ist von 2,11 auf 2,55 $\mu\text{mol/g}$ F.G. erhöht. Im Kleinhirn sind die vergleichbaren Konzentrationen für CrP und ATP als auch Lactat höher als in der Rinde.

Tab. III: Metabolitkonzentrationen der Hirnrinde beim Normaltier, bei Perfusionskontrollen und nach einstündiger hypovolämischer Drucksenkung. Angaben in uMol/g Feuchtgewicht. Mittelwert, höchster und tiefster Einzelwert

RINDE	PCr	ATP	ADP	AMP	Lactat	Pyruvat	Pa.
Normalwert	2,04 (5) 1,80-2,25	1,73 (5) 1,62-1,81	0,71 (5) 0,57-0,81	0,62 (4) 0,42-0,78	2,11 (4) 1,62-2,47	0,15 (5) 0,10-0,22	5,54 (4) 4,81-6,61
Perfusionskontrollen	1,91 (3) 1,73-2,08	1,74 (4) 1,60-1,94	0,75 (4) 0,58-0,91	0,64 (4) 0,38-0,84	2,55 (4) 1,80-3,53	0,15 (4) 0,11-0,20	6,60 (3) 6,57-6,63
Hypotension 70 - 60 mm Hg	1,38 (3) 0,97-1,77	1,67 (3) 1,40-1,85	0,76 (3) 0,49-1,16	0,78 (3) 0,64-1,01	4,24 (3) 2,84-6,09	0,19 (3) 0,17-0,21	10,45 (3) 9,09-11,32
Hypotension 60 - 50 mm Hg	0,52 (2) 0,23-0,81	0,833 (2) 0,60-1,05	0,98 (2) 0,88-1,09	1,39 (2) 1,23-1,40	11,72 (2) 11,05-12,38	0,33 (2) 0,12-0,54	11,90 (1) 10,19-12,38
Hypotension 50 - 40 mm Hg	0,57 (4) 0,30-0,81	0,85 (4) 0,30-1,21	0,87 (4) 0,62-1,10	1,43 (4) 1,18-1,88	12,53 (4) 5,48-23,75	0,16 (4) 0,08-0,26	11,70 (2) 8,77-14,63
Hypotension 40 - 30 mm Hg	0,22 (5) 0-0,31	0,47 (5) 0-0,98	0,72 (5) 0,56-1,02	1,46 (5) 1,15-1,79	18,10 (5) 14,05-22,79	0,17 (5) 0,11-0,28	17,37 (4) 12,35-23,01

Tab. IV: Metabolitkonzentrationen des Kleinhirns bei Perfusionskontrollen und nach einstündiger hypovolämischer Drucksenkung. Angaben in $\mu\text{Mol/g}$ Feuchtgewicht. Mittelwert, höchster und tiefster Einzelwert

KLEINHIRN	PCr	ATP	ADP	AMP	Lactat	Pyruvat	Pa.
Perfusionskontrollen	2,25 (1)	2,11 (2) 2,07-2,15	0,52 (1)	0,74 (1)	2,90 (2) 2,22-3,58	0,18 (2) 0,13-0,24	8,04 (2) 7,97-8,09
Hypotension 70 - 60 mm Hg	0,85 (3) 0,69-0,93	1,55 (3) 1,41-1,62	1,03 (3) 0,97-1,11	1,22 (3) 0,87-1,46	5,45 (3) 4,07-6,98	0,25 (3) 0,22-0,28	8,53 (2) 8,47-8,59
Hypotension 60 - 50 mm Hg		1,15 (1)	1,02 (1)	1,40 (1)	15,38 (1)	0,16 (1)	8,82 (1)
Hypotension 50 - 40 mm Hg	0,48 (4) 0-0,67	0,93 (4) 0-1,09	0,90 (4) 0,62-1,10	1,63 (4) 1,48-1,70	13,21 (4) 6,00-17,09	0,17 (4) 0,09-0,37	12,51 (4) 12,50
Hypotension 40 - 30 mm Hg	0,15 (5) 0-0,51	0,55 (5) 0-0,89	0,82 (5) 0,46-1,15	1,80 (5) 1,41-2,49	18,59 (5) 12,16-22,33	0,19 (5) 0,07-0,29	16,98 (3) 14,81-18,61

3. Der Einfluß der Blutdrucksenkung

Nach Senkung des Systemdrucks unter 65 mm Hg finden sich im Kleinhirn bereits Zeichen eines beginnenden O_2 -Mangels. Das labile Creatinphosphat ist von 2,25 auf 0,9 $\mu\text{mol/g}$ F. G. abgesunken, während Lactat und Pyruvat in Rinde und Kleinhirn bereits deutlich vermehrt sind. Die Zeichen eines O_2 -Mangels nehmen sowohl in Rinde als auch in Kleinhirn zu, wenn der Perfusionsdruck unter 55 mm Hg gesenkt wird. Nicht nur Creatinphosphat ist weiter abgefallen, sondern auch die ATP-Konzentration ist in Rinde und in Kleinhirn um etwa 50 % abgesunken.

Entsprechend sind die Stufen des Adenosindi- und -Monophosphats, wobei der Abbau über die Monophosphatstufe nicht hinausgeht, wie die Konstanz der Summe $\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}$ anzeigt. Entscheidend ist der starke Abfall des ATP/ADP-Quotienten von 2,3 auf 0,6. Der auf 11,7 μmol erhöhte Lactatspiegel und die Zunahme des Lactat/Pyruvat-Quotienten von 7 auf 35 weisen darauf hin, daß die relativen Durchsatzgeschwindigkeiten von Glykolyse und Krebszyklus weiter zu Ungunsten des letaleren verschoben sind (Abb. 7). Eine Erhöhung des Lactats in der Rinde durch eine erhöhte Lactatkonzentration im Blut scheidet aus, da wir bei einigen Tieren den Lactatgehalt im Blut überprüften und Werte von 1,8 - 2,5 $\mu\text{mol/g}$ F.G. vorfanden.

Bei den tiefen Druckstufen, 50 - 40 sowie 30 - 40 mm Hg nehmen die Veränderungen in ihrem Ausmaß weiter zu.

Auffallend ist jedoch das Verhalten des CrP, welches nach 1 Std. inkompletter Ischämie (30 - 40 mm Hg) noch in meßbaren Konzentrationen vorhanden ist, während es bei akuter Ischämie innerhalb 3 Min. vollständig verfällt.

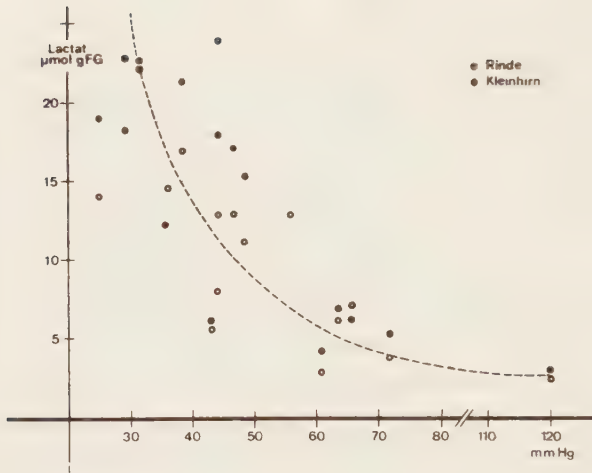


Abb. 7: Die Beziehung zwischen Milchsäurekonzentration in Rinde und Kleinhirn und arteriellem Mitteldruck nach jeweils 1-stündiger Drucksenkung auf 60 - 30 mm Hg durch Arfonad^R

Bei P m art. 30 - 40 nimmt in Cortex und Cerebellum die Gesamtsumme der Adenin-nukleotide ab, so daß jetzt ein Abbau über das AMP erfolgen muß. Gleichzeitig wird bei Unterschreitung von 50 mm Hg auch bereits das Diphosphat zur Energiegewinnung herangezogen, denn seine Konzentration sinkt deutlich ab. Der Lactat/Pyruvatquotient ist in der Rinde auf 106 und im Kleinhirn auf 97 angestiegen. Demnach besteht bei der normovolämischen Hypotension durch Ganglienblockade eine zunehmende Verschiebung der Relation von Energiegewinn zu Energieverbrauch in Rinden- und Kleinhirngewebe. Diese Störung des Energiegleichgewichtes nimmt mit sinkendem art. Druck progredient zu. Gleichzeitig steigt in Abhängigkeit vom arteriellen Druck die anaerobe Glykolysegeschwindigkeit an (Abb. 7, 8, 9). Diese Maßnahme reicht jedoch nicht aus, den Energiebedarf zu decken wie der kontinuierliche ATP-Zerfall anzeigt.

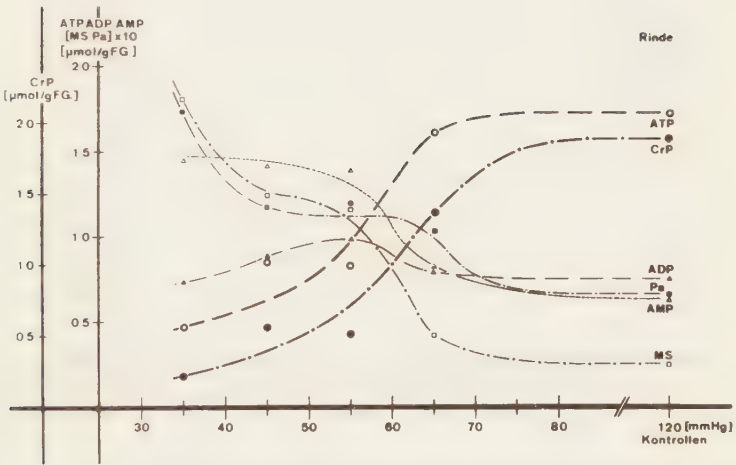


Abb. 8: Die Abhängigkeit der Metabolites des Energiestoffwechsels in der Hirnrinde vom arteriellen Mitteldruck bei jeweils einstündiger Drucksenkung auf 65, 55, 45 und 35 mm Hg. durch Arfonad^R.

ATP = Adenosintriphosphat

ADP = Adenosindiphosphat

AMP = Adenosinmonophosphat

CrP = Creatinphosphat

Die Milchsäurekonzentration (= MS) und anorganisches Phosphat (Pa) liegen zwischen 3 und 18 $\mu\text{mol/g F. G.}$

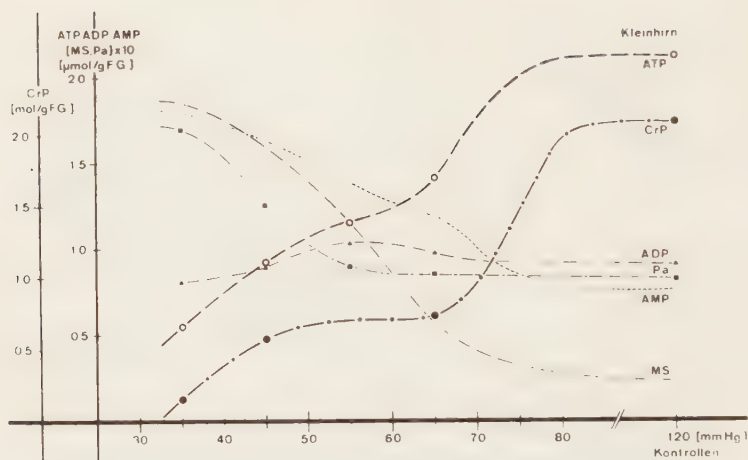


Abb. 9: Die Abhängigkeit der Metabolite des Energiestoffwechsels im Kleinhirn vom arteriellen Mitteldruck bei jeweils einstündiger Drucksenkung auf 65, 55, 45, 35 mm Hg durch Arfonad^R.

Da die Ionenbewegungen in der grauen Substanz nicht ausschließlich mit einer Änderung des interstitiellen Volumens erklärt werden können (s. S. 32), erscheint eine Untersuchung berechtigt, ob zwischen dem Natrium-Nettoeinstrom bzw. Kalium-Nettoausstrom in / aus dem Gewebe und dem intracellulären ATP-Zerfall in Rinde und Kleinhirn ein Zusammenhang besteht. In Abb. 10 wurden alle Einzelwerte der verschiedenen Druckstufen berücksichtigt und jeweils für 5 Gruppen von 6 Werten Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. In der Abb. ist zu entnehmen, daß bei sinkendem intracellulären ATP der Netto-Natriumeinstrom im Gewebe ansteigt. Der Nettoausstrom von Kalium deutet zwar ein ähnliches Verhalten an, die Werte sind wegen der großen Streuung jedoch nicht dargestellt.

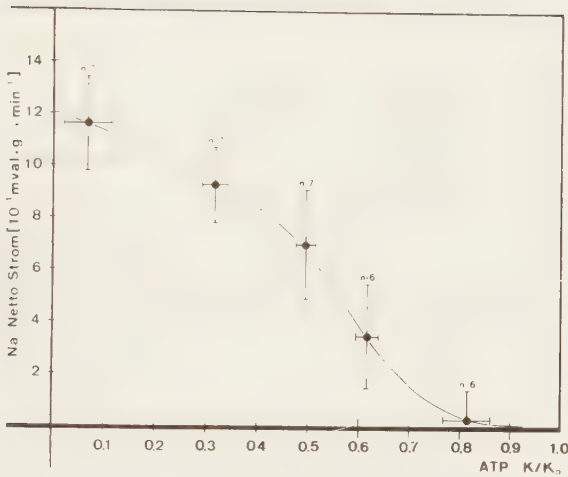


Abb. 10: Mittlerer Na-Nettoeinstrom in die Hirnrinde über 1 Stunde als Funktion des End-ATP-Gehaltes der Hirnrinde nach 1 Stunde Drucksenkung.
Abscisse: K/Ko. Ko = Mittlerer ATP-Gehalt der Kontrollen; K = ATP-Gehalt nach verschieden starker Drucksenkung.

4. Der Einfluß der Blutdruckerhöhung

Wie bei den Elektrolytstörungen besteht auch bei den Metabolitveränderungen nach der Anhebung des arteriellen Blutdrucks eine Tendenz zur Normalisierung (Tab. VI). In der Gruppe mit den ausgeprägten hypoxischen Veränderungen bei Pm 40 - 50 mm Hg füllen sich die Energiespeicher CrP und ATP weitgehend wieder auf, CrP stärker als ATP, ohne allerdings die Normalwerte zu erreichen. Entsprechend werden ADP und AMP reduziert. Der Lactatgehalt des Gewebes sinkt beträchtlich von etwa 13 auf 5 $\mu\text{mol/g}$ F.G. ab, was eine verbesserte O_2 -Versorgung des Gewebes anzeigt. Bei der Gruppe Pm 50 - 60 mm Hg ist selbst nach 180 Min. noch keine vollständige Restitution eingetroffen. Es fällt auf, daß in dieser Gruppe die ATP-Werte stark angestiegen sind, während das Creatinphosphat gegenüber 60 Min. Druckerhöhung wieder abgesunken ist. Gleichfalls findet sich noch ein erhöhter Lactatgehalt. Das Ge-

webe hat demnach seinen bei der Drucksenkung eingegangenen O_2 -Defizit noch nicht ausgeglichen.

III. DAS EEG WÄHREND DER DRUCKSENKUNG

Bei adäquater Kopfdurchströmung sind die elektrischen Potentiale nicht verändert. Es finden sich vor Drucksenkung α - und β -Wellen (8 - 12 und 25/sec) und einzelne δ -Wellen (2 - 3/sec.), welche die schnell-frequenten Wellen überlagern. Nach Ganglienblockade treten bis zu einem art. Mitteldruck von 60 - 55 mm Hg keine wesentlichen Änderungen auf. Bei Unterschreiten von 45 mm Hg finden sich zunächst spindelförmige θ -Wellen, dann nimmt die Amplitude ab und die δ -Wellen häufen sich. Dieses Bild wurde von anderen Autoren als typisch für eine Hypoxie beschrieben (Lit. 52, 58). Bei langer anhaltender Drucksenkung unterhalb 40 - 35 mm Hg verschwindet die elektrische Rindentätigkeit vollständig, während sie bei akuter Drucksenkung erst unterhalb 30 mm Hg sistiert und bei sofortigem Druckanstieg über 35 mm Hg wieder mit langsamen δ -Wellen und auch α -Wellen einsetzt.

Tab. VI:

Die Metabolitkonzentrationen in Rinde und Kleinhirn nach Druckerhöhung. Bei je 2 Tieren wurde nach Hypotension auf 40 - 50 mm Hg bzw. 50 - 60 mm Hg der Systemdruck 60 bzw. 180 Min. lang wieder auf die Ausgangswerte angehoben (Methode s. Text). Die in den Zwischenspalten angegebenen Δ Werte zeigen die Veränderungen nach der Druckerhöhung gegenüber dem Mittelwert der jeweiligen Gruppe nach 1-stündiger Hypotension auf 40 - 50 bzw. 50 - 60 mm Hg. Alle Angaben in $\mu\text{mol/g F. G.}$; Mittelwerte, Anzahl der Einzelwerte.

	Perfusions- kontrollen (40-50 mm Hg)	Druckerhöhung 60 min (40-50 mm Hg)		Druckerhöhung 180 min (50-60 mm Hg)	
			Δ		Δ
HIRNRINDE	CrP	1,91 (2)		1,63 (2)	+ 1,06
	ATP	1,74 (4)		1,14 (2)	+ 0,29
	ADP	0,75 (4)		0,99 (2)	- 0,12
	AMP	0,64 (4)		1,07 (2)	- 0,36
	Lact.	2,55 (4)		5,35 (2)	- 7,18
	Pyr.	0,15 (4)		0,24 (2)	+ 0,08
	P a.	6,60 (3)		11,28 (2)	- 0,42
					+ 0,25 + 0,87 - 0,04 - 0,34 - 5,33 - 0,16 - 3,40
KLEINHIRN	CrP	2,25 (1)		1,56 (2)	+ 1,08
	ATP	2,11 (2)		1,61 (2)	+ 0,68
	ADP	0,52 (1)		1,11 (2)	+ 0,21
	AMP	0,74 (1)		1,53 (2)	- 0,10
	Lact.	2,90 (2)		7,91 (2)	- 5,30
	Pyr.	0,15 (2)		0,20 (2)	+ 0,03
	P a.	8,04 (2)		9,61 (2)	- 2,90
					+ 0,44 + 0,57 + 0,04 - 7,64 + 0,07 + 3,79

D. DISKUSSION

I. DER EINFLUSS DER PERFUSION AUF DAS GEHIRN

Sieht man als Kriterium einer adäquaten künstlichen Perfusion des Gehirns die ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes bei entsprechend bemessener Hirndurchblutung an, so waren diese Voraussetzungen bei den vorliegenden Versuchen erfüllt. Die Konzentration von Creatinphosphat und ATP, welche bei einem Sauerstoffmangel sehr früh und empfindlich reagieren, blieben in der Hirnrinde unverändert. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, isolierte Perfusion des Kopfes und partieller extracorporaler Kreislauf, bestanden nicht. Die Werte für das Kleinhirn liegen zwar höher als in der Rinde, doch fehlt hier der Normalwert zum Vergleich. Weiter traten während der Perfusion keine Veränderungen der elektrischen Hirnaktivität, gemessen an Frequenz und Amplitude gegenüber Vorperiode vor Beginn der Perfusion auf.

Auch die Versuche von Gercken und Roth (20) zeigen, daß bei ausreichender Durchblutungsgröße und arteriellem Druck die künstliche Durchströmung keinen Einfluß auf den Hirnstoffwechsel hat. Den geringen Anstieg des Lactatspiegels im Gewebe, der auch in den Versuchen von Gercken und Roth auftrat, erklären diese Autoren mit einer Erhöhung des Lactatgehaltes im Blut und in der extracellulären Flüssigkeit des Gehirns.

II. DER EINFLUSS DER BLUTDRUCKSENKUNG

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Befunde zeigen eindeutig den Einfluß einer Senkung des arteriellen Mitteldruckes durch Ganglienblockade auf den Gehirnstoffwechsel.

In enger Abhängigkeit von der Drucksenkung tritt eine zunehmende Steigerung der anaeroben Glykolysegeschwindigkeit sowie ein Zerfall energiereicher Phosphatverbindungen, d. h. eine Reduzierung des Energieumsatzes des Rinden- und Kleinhirngewebes auf. Gleichzeitig wird in der grauen Hirnsubstanz Wasser und Elektrolyte eingelagert, Kalium geht verloren. Die weiße Substanz und die quergestreifte Kopfmuskulatur sind nicht davon betroffen. Die Veränderungen im Cortex bzw. im Cerebellum gleichen auffallend denen, wie sie beim cerebralen Ödem beschrieben worden

sind (5, 29, 46, 47). Die Veränderungen setzen im wesentlichen erst bei Unterschreitung eines Mitteldruckes von 60 - 50 mm Hg ein.

Aus diesen Feststellungen leiten sich Fragen über die Ursache der Hypoxie, die bevorzugte Schädigung der grauen Substanz, die Ausbildung des cerebralen Ödems und der Zusammenhang zwischen diesen Befunden in den eingangs beschriebenen Funktionsstörungen ab, die im Folgenden besprochen werden sollen.

1. Die Hypoxie des Gehirns bei normovolämischer Hypotension durch Arfonad^R

Der zunehmende Abbau der labilen Energiespeicher CrP und ATP begleitet von hohen Abbauwerten an ADP und AMP und die Akkumulierung des Lactats in Cortex und Kleinhirn weisen auf einen unterhalb einem mittleren Systemdruck von 60 mm Hg auftretenden O₂-Mangel des Hirngewebes hin, was sich durch die Messung des corticalen Sauerstoffdruckes mittels einer Platinelektrode auch bestätigen läßt (hierüber wird an anderer Stelle berichtet).

Bei chronischer Hypoxie durch Beatmung des Versuchstieres mit Sauerstoffmangelgemischen treten im Gehirn prinzipiell dieselben Veränderungen auf (Schmahl et al, Opitz und Schneider, Gurdijan et al, Nelson and Passoneau). In bestimmter Reihenfolge wird bei einem Abfall der O₂-Sättigung des Sinusvenösen Blutes auf 43 - 28 % zuerst ein starker Anstieg des Lactatgehaltes bei Abbau der Glukosevorräte beobachtet (Gurdijan et al, Opitz und Schneider). Der Zerfall des Creatinphosphats setzt erst bei einer O₂-Sättigung des sinusvenösen Blutes um 15 - 22 % ein. Glykogen wird dagegen nur verzögert oder kaum zur Energiegewinnung herangezogen (Nelson und Passoneau, Gurdjian, Opitz und Schneider). Im Gegensatz dazu werden bei der kompletten Ischämie, also der akuten Unterbrechung der O₂-Versorgung, die Energiereserven CrP, Glukose, ATP und Glykogen in der angegebenen Reihenfolge abgebaut (Lowry).

In den vorliegenden Untersuchungen lassen sich in der Hirnrinde den höheren Druckstufen bestimmte Metabolitveränderungen zuordnen. Die Drucksenkung auf 70 - 60 mm Hg zeichnet sich durch eine Phase des beginnenden CrP-Abfalles bei mäßigem Lactatanstieg und einem normalen EEG aus. Nach den Untersuchungen von Moyer et al sowie Finnerty et al am Patienten ist in diesem Bereich zwar die Hirndurchblu-

tung eindeutig reduziert, die cerebrale "Sauerstoffaufnahme" bleibt aber als Bruttowert noch konstant, was durch eine erhöhte Sauerstoffausschöpfung des Blutes erreicht wird. Auf die Phosphocreatinphase folgt ein Bereich zwischen 60 und 50 mm Hg eine Phase des ATP-Abfalls, begleitet von einem geringen Anstieg von ADP und einem stärkeren von A?P sowie einer Zunahme des Lactats um das 6-fache des Ausgangswertes. Hier fällt der ATP/ADP-Quotient entscheidend von 2,4 auf 0,9 ab. Gleichzeitig finden sich im EEG die ersten δ -Wellen und vereinzelt eine Amplitudenabnahme sowie signifikante Elektrolytverschiebungen in der Rinde. Dies ist auch der Bereich, der nach Moyer et al, Finnerty et al sowie Gottstein am Menschen die kritische Grenze darstellt, bei der die ersten Zeichen einer Hypoxie augenscheinlich werden und die Hirndurchblutung um etwa 30 % und die cerebrale "Sauerstoffaufnahme" um 10 % reduziert sind (Moyer et al). Offenbar wird in diesem klinisch kritischen Druckbereich im venösen Hirnblut ein kritischer O_2 -Partialdruck unterschritten (Noell und Schneider).

Zwischen 50 und 40 mm Hg verstärken sich die Veränderungen; auffallenderweise wird jetzt, nachdem ATP um ca. 65 % abgefallen ist, auch ADP zur Energiegewinnung herangezogen, denn seine Konzentration sinkt wieder ab. Eine differenzierte Beurteilung der tieferen Druckbereiche ist nicht mehr möglich, da hier bei einigen Gefäßstrecken der kritische Verschußdruck erreicht wird, wie dies von Brierly et al an Piagefäßen beobachtet wurde, und damit in den Endversorgungsgebieten eine komplette Ischämie vorliegt.

Im Kleinhirn finden sich die geschilderten biochemischen Phasen schon bei etwas höheren Systemdrücken; eine perfusionsbedingte Schädigung des Kleinhirns bei isolierter Kopfperfusion (wobei nur die beiden Carotiden, nicht aber die Vertebralis direkt durchströmt werden) scheidet aus, da sich sowohl bei Kontrollperfusionen, als auch bei Hypotension keine Unterschiede der Veränderungen zwischen isolierter Kopfperfusion und partiellem Bypass ergaben.

2. Die Durchblutung des Gehirns bei normovolämischer Hypotension

Die Gewebshypoxie trat in den Versuchen trotz gleichbleibendem Perfusionsvolumen, konstanter arterieller O_2 -Sättigung, pH und pCO_2 , also in ausschließlicher Abhängigkeit vom Perfusionsdruck auf. Dabei steht zunächst im Gegensatz, daß bei gleich langer Drucksenkung durch Hämorrhagie ähnliche Metabolit- und auch EEG-Veränderungen, die auf einen Sauerstoffmangel des Gehirns hinweisen, erst unterhalb einem arteriellen Mitteldruck von 40 mm Hg, also in einem wesentlich tieferen Druckbereich beobachtet werden (Reulen, Frei, Steude, Hummel, Roth und Mitarb.). Die Ergebnisse nach Hämorrhagie sind zwar diesen Befunden wegen der hier benutzten Perfusion mit konstanter Stromstärke nicht direkt vergleichbar; die Unterschiede in der Auswirkung der beiden Methoden der Blutdrucksenkung wurde aber auch bei vergleichbarer Versuchsanordnung an Ratten beobachtet (Reulen, Frei und Mitarb.). Deshalb erhebt sich die Frage, ob sich bei dem durch Ganglienblockade reduzierten Druck die hämodynamischen Verhältnisse so ändern, daß ein Sauerstoffmangel im Gehirn bereits in einem höheren Druckbereich auftreten. Die Diskrepanz kann durch eine Veränderung der Druck-Stromstärkecharakteristik, das heißt einer Einschränkung der Autoregulation der Hirndurchblutung wie sie nach Ganglienblockade beschrieben wurde (38), wegen dem konstanten Stromvolumen nicht erklärt werden. Es muß angenommen werden, daß die Ganglienblockade den Strömungswiderstand anderer Gefäßgebiete, z. B. von Haut und Muskulatur, stärker herabsetzt, als den des Gehirns. Dabei würde sich, umgekehrt zur Hämorrhagie, wo die übrigen Gefäßgebiete in der sympathiko-adrenergen Phase enggestellt und die Hirngefäße dilatiert sind (36, 53) eine Umverteilung der relativen Durchblutungsanteile von Gehirn und dem übrigen Gefäßbett mit einer Minderdurchblutung des Gehirns ergeben. Für diese Annahme lassen sich folgende Befunde anführen: Nach Arfonadgabe wurde eine deutliche Senkung der gesamten peripheren Stromwiderstände (15, 17, 21) und der Hautgebiete gemessen. Der cerebrale Gefäßwiderstand bleibt hingegen konstant (31, 54) oder sinkt nur gering ab (16, 17, 21, 34, 37, 38). Die differierenden biochemischen Ergebnisse bei der normo- und hypovolämischen Drucksenkung sind daher durch die unterschiedliche Hirndurchblutung erklärt.

Bei der Minderdurchblutung des Gehirns wird nach den Elektrolytbefunden die graue Substanz stärker geschädigt als die weiße Substanz. Ähnliche Konsequenzen können auch den lichtmikroskopischen Untersuchungen nach Arfonadhypotension entnommen werden (6, 7, 59). Als Ursache können einerseits eine Durchblutungsumverteilung zwischen grauer und weißer Substanz als auch Unterschiede in Kapillardichte- und -länge und den O_2 -Diffusionsbedingungen eine Rolle spielen. Da aber der Sauerstoffverbrauch der grauen Substanz höher ist als der der weißen Substanz (24), ist wahrscheinlich, daß bei einer Verschlechterung der Sauerstoffversorgung Rinde und Basalganglien früher als das Marklager geschädigt werden.

3. Die Ausbildung und Lokalisation des cerebralen Ödems

Die Elektrolytveränderungen der grauen Substanz, d. h. die Zunahme des Natrium-Chlorid- und Wassergehaltes sind charakteristisch für ein cerebrales Ödem. Dieser Befund erklärt die makroskopischen Beobachtungen einiger Autoren, die über ein Hirnödem nach kontrollierter, längerer Arfonadhypotension unter 55 - 60 mm Hg berichten (6, 7, 32, 59). Übereinstimmend mit den eigenen Ergebnissen beschreiben Hills und Spector (23) bei lichtmikroskopischen Untersuchungen nach Hypoxie eine stärkere Beteiligung der Rinde gegenüber der weißen Substanz und Bakay und Bendixen (2) konnten nach Hypoxie (+ Hypercapnie) nachweisen, daß sich intravenös verabreichtes Na^{24} bzw. P^{32} in Groß- und Kleinhirnrinde sowie in den Basalganglien stark akkumulierte, während die Aktivität in der weißen Substanz unverändert blieb.

Bestehen nun Hinweise, ob dieses Ödem der grauen Substanz extracellulär oder intracellulär lokalisiert ist? Eine direkte Analyse der Ionenverteilung in Intra- und Extracellulärraum (ICR, ECR) konnte in diesen Versuchen nicht durchgeführt werden.

Die Gründe hierfür liegen in der Schwierigkeit, im Gehirn den ECR vom ICR abtrennen zu können, worauf kurz eingegangen werden soll.

Das Problem des Extracellulär-raumes im Gehirn

Die Ermittlung des Volumens des ECR als Grundlage zur Berechnung der Ionenkonzentrationen am Gehirn ist in vivo mit den üblichen Substanzen wie Inulin, Succrose oder S^{35} -, im Gegensatz zu den übrigen Organen - wegen der sogenannten "sink-

action" (Davson) nicht möglich. Nach Verabreichung dieser Substanzen stellt sich zwischen dem Plasma und dem Interstitium des Gehirns kein steady-state ein, da sie aus dem Gehirn in den Liquor permeieren (57) und passiv und zum Teil im Plexus chorioideus aktiv ins Blut rückresorbiert werden (43, 57). Der auf der Basis der Serumkonzentration errechnete Verteilungsraum ist deshalb zu klein und bei Berücksichtigung der Liquorkonzentration zu hoch. Die bisher durchgeführten Bestimmungen, deren Werte sich zwischen 4 und 9 % bewegen (11, 12, 61) unterliegen diesem Fehler. Neuerdings konnten jedoch Rall (44) sowie Woodbury (61) durch zusätzliche Perfusion der Ventrikel mit einer Lösung derselben Indikatorkonzentration diese Schwierigkeit umgehen und ermittelten ein Verteilungsvolumen von ca. 14 %. Befunde an ödematösem Gehirn sind wegen der Schwierigkeit der Methode vorerst noch nicht erhoben worden.

Die klassische Bestimmung des ECR über den Chloridraum, welcher z. B. im Muskel dem mit subtilen Methoden ermittelten Wert sehr nahe kommt, ist ebenfalls nicht möglich. Die Voraussetzung dieser Methode, daß alles Chlorid sich außerhalb der Zellen befindet, wird im Gehirn wegen des beträchtlichen Chloridgehaltes der Gliazellen nicht erfüllt (29, 30, 39, 45). Weiter konnte van Harreveld mit histochemischen Methoden bei Asphyxie in den geschwellenen Zellen eine deutliche Vermehrung von Natrium und Chlorid nachweisen.

Somit sind wir auf indirekte Hinweise zur Lokalisation der Veränderung angewiesen. Anhand eines typischen Beispiels, nämlich den Veränderungen in der Hirnrinde nach Drucksenkung auf 30 - 40 mm Hg (Tab. II) soll dies durchgeführt werden.

Würden die Veränderungen ausschließlich den ECR vergrößern, so wäre bei gleichbleibender Kaliumkonzentration im Serum ein Anstieg des Kaliumgehaltes im Gehirn zu erwarten. Bei einer Zunahme des Wassergehaltes um 515 ml/kg T.G. müßte bei einer Serum-Kalium-Konzentration von 5 mval/l der Kaliumgehalt im Gehirn um 2,5 mval/kg T.G. ansteigen. Da in Wirklichkeit aber eine Abnahme von 482,4 auf 449,4 mval/kg T.G., also um 33,0 mval stattfindet, muß der Kaliumverlust aus dem Intrazellulärraum stammen. Wenn zusätzlich eine geringe Zunahme des interstitiellen Volumens vorliegt, so würde der reelle Kaliumverlust aus dem ICR noch höher sein.

Aus dem Verhältnis der Zunahme von Wasser und Natrium lassen sich ebenfalls gewisse Schlüsse ableiten:

Wenn der gesamte Natriumzuwachs von 48,2 mval ausschließlich auf das Interstitium entfallen würde, könnten auf Grund der Natriumkonzentration des ECR lediglich 322 der 525 ml dort lokalisiert sein. Bei einem normalen ECR von 15 % entspricht das einer Zunahme von 6 %. Aber auch diese 6 % sind noch zu hoch, da sonst die restliche Ödemflüssigkeit ohne Begleitnatrium in den Zellraum einwandern müßte.

Setzt man also voraus, daß das Kalium aus dem Zellraum verloren geht, so muß es durch das Einwandern einer anderen Base kompensiert werden. Da nur Natrium in Frage kommt, müßten 33,0 mval/kg T.G. zur Deckung des Kaliumverlustes herangezogen werden. Es bleiben letztlich nurmehr 15,2 mval Natrium und bei der Berechnung der entsprechenden Flüssigkeitsmenge maximal 100 - 105 der 515 ml für eine Vergrößerung des Intrazellulärtraumes übrig. Damit engt sich die Beteiligung des ECR auf maximal 2 - 3 % ein.

Schließlich vermag die Natriumkonzentration der Ödemflüssigkeit, die sich aus dem Zuwachs von Natrium und Wasser errechnen läßt, die mit 70 - 100 mval/l deutlich unter der Konzentration der interstitiellen Flüssigkeit liegt, einen weiteren Hinweis zu geben.

Zusammenfassend entfallen nach den eigenen Befunden mindestens 80 - 85 % der Ödemeinlagerung auf den Zellraum des Gehirns. Dies stimmt mit lichtmikroskopischen Untersuchungen des Gehirns nach Arfonadhypotension, die eine ausgeprägte Schwellung von Glia- und Nervenzellen zeigen (6, 7). Die Ergebnisse von Meyer und Mitarb., die mit extrazellulären Elektroden im Gehirn nach Stickstoffatmung eine Zunahme der Kaliumkonzentration und eine Abnahme der Natriumkonzentration finden, können ebenfalls wie die obenerwähnten Befunde von Harrevelds unterstützend angeführt werden.

Demnach dürfen sowohl die Metabolitveränderungen als auch der größte Teil des Nettoeinstromes von Wasser und Natrium bzw. des Ausstromes von Kalium dem Zellraum zugeschrieben werden. Es ist daher an einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Natriumeinstrom und dem ATP-Zerfall zu denken, wie dies in Abb. 10 dargestellt ist, und aus Messungen der Ionenflüsse ein Riesenaxonon (Hodkin) bzw.

Hirnrindenschnitten bei O_2 -Mangel (Caldwell) bekannt ist. Da weiter zwischen dem Wasser- und Natriumeinstrom eine enge Beziehung besteht, ist zu vermuten, daß zwischen der Entwicklung des Ödems nach Arfonaddrucksenkung einem ähnlichen Mechanismus unterliegt wie das Ödem nach Inhibition des aktiven Ionentransportes (Reulen und Baethmann; Reulen, Brendel, Aigner, Meßmer).

4. Die Metabolit- und Elektrolytveränderungen als Ursache der cerebralen Funktionsstörungen

Erhaltene, gestörte und gelähmte Funktion des Gehirns hängen in gesetzmäßiger Weise vom Energieumsatz des Gehirns ab. Diese Vorstellungen sind von Opitz und Schneider (42) am Beispiel der kompletten Ischämie bzw. Anoxie des Gehirns abgeleitet worden. In Anlehnung an ein Schema von Thauer und Brendel soll dieser Zusammenhang verdeutlicht werden (Abb. 11). Den nach verschiedenen Zeitintervallen auftretenden Funktionsstörungen - freies Intervall 8 - 12 sec., Lähmungszeit ca. 90 sec. und Wiederbelebungszeit mit ca. 8 - 10 Min. - können bestimmte Energieumsätze zugeordnet werden (42). So beträgt der ATP-Zerfall am Ende der sogenannten Lähmungszeit ca. 30 % und bei Erreichen der sogenannten Wiederbelebungszeit (also der Zeit, nach der eine Wiederbelebung des Gehirns nicht mehr möglich ist), ca. 75 - 80 % (23, 47, 60). Die in der Abbildung eingetragenen Werte sind Mittelwerte der eigenen Versuche.

Bei den vorliegenden Untersuchungen weisen die reduzierten Gehalte an CrP und ATP bei den einzelnen Perfusionsdrucken ebenfalls auf einen reduzierten Energieumsatz des Gehirns hin. Der ATP-Gehalt des Rindengewebes ist nach 1-stündiger Drucksenkung auf 40 - 50 mm Hg um ca. 40 % und bei Drucksenkung auf 30 - 40 mm Hg um 70 %, also auf Werte abgesunken, die bei einer kompletten Ischämie nach Ablauf der Lähmungszeit, aber noch vor dem Erreichen der Wiederbelebungszeit gefunden werden. Entsprechend fallen die ersten deutlichen Störungen im EEG mit einer ATP-Abnahme um im Mittel 30 - 40 % und das Verschwinden der elektrischen Rindentätigkeit mit einer Abnahme des CrP um 75 % und des ATP um ca. 60 % zusammen. Auch Schmahl, Betz und Mitarb. (52) beschrieben neuerdings, daß bei Katzen nach Beatmung mit O_2 -Mangelgemischen die Abnahme des CrP um 75 % und des ATP um etwa 20 % mit einem Verschwinden der Rindenpotentiale verknüpft ist. Bei einem

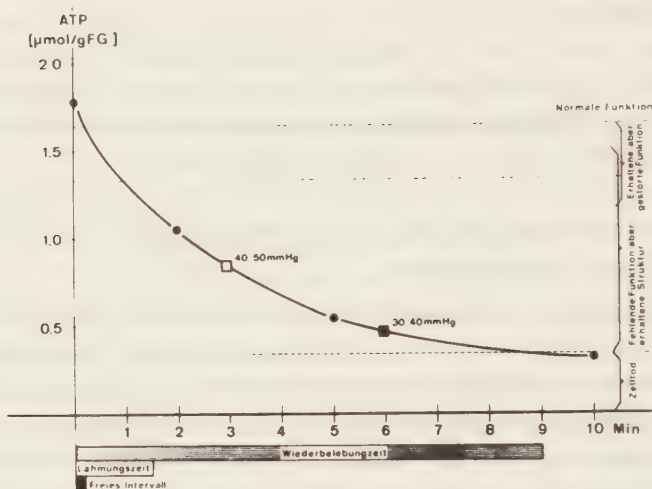


Abb. 11: Halbschematische Darstellung des Zusammenhanges zwischen Energie-niveau, freiem Intervall, Lähmungszeit und Wiederbelebungszeit bei kompletter Ischämie. Eingezeichnet sind identische ATP-Gehalte nach 1 Stunde Drucksenkung auf 30 - 40 mm Hg bzw. 40 - 50 mm Hg. Erläuterung s. Text.

Vergleich der differierenden Grenzwerte ist zu berücksichtigen, daß die Entnahme des Rindengewebes zur Analyse bei letzteren Untersuchungen unmittelbar nach-sistieren der elektrischen Aktivität und bei den eigenen Versuchen jeweils am Ende der 1-stündigen Drucksenkung stattfand.

Nach diesen Überlegungen scheint der Schluß berechtigt, daß die normovolämische Drucksenkung durch Afronad unterhalb 60 mm Hg zu einer inkompletten Ischämie des Gehirns mit einer Herabsetzung des energetischen Niveaus und einer Einschränkung der Funktion von Cortex und Kleinhirn führt. Damit findet die Tatsache eine Erklärung, daß cerebrale Komplikationen nach einer kontrollierten Hypotension in großen Statistiken (32) die größte Häufigkeit aufweisen. Diese Feststellungen sind allerdings nach tierexperimentellen Befunden (48, 50) nicht auf eine gleichtiefe Drucksenkung durch Hämorrhagie zu übertragen.

III. DIE REVERSIBILITÄT DURCH BLUTDRUCKNORMALISIERUNG

Obwohl zu einer ausreichenden Beurteilung in den einzelnen Gruppen nicht genügend Werte vorliegen und vor allem die Reversibilität der Veränderungen im tiefen Druckbereich von 30 - 40 mm Hg nicht geprüft werden konnte, lassen die Befunde einige Aussagen zu.

Bei Untersuchungen mit plötzlicher Unterbrechung der O_2 -Zufuhr im Gehirn durch akute Ischämie, Anoxie bzw. Asphyxie von weniger als 8 Min. und auch einer kurz-dauernden Hypoxie von wenigen Minuten wird bei unmittelbar folgender Normalisierung des Sauerstoff- und Substratangebotes zum Gehirn das während der Hypoxie angegriffene energetische Potential als auch das reduzierte Red/Ox.-Potential meist innerhalb weniger Minuten aufgefüllt (Döring et al, Thorn et al, Schmahl et al, Gurdjian et al). Die Normalisierung der erhöhten anaeroben Glykolyse und der Störungen im EEG dauern etwas länger (22, 40, 42, 52). Damit ist das während des O_2 -Mangels eingegangene O_2 -Defizit ausgeglichen.

Bei der hier über eine längeren Zeitraum bestehenden Hypoxie, die zu vergleichbaren Metabolitverschiebungen führt, dauert die Rephosphorylisierung des CrP und ATP als auch die Abnahme der Glykolyserate wesentlich länger an. Das trifft für die Versuche von Gurdjian et al bei ähnlichen Bedingungen ebenfalls zu. Es ist denkbar, daß das durch die Hypoxie ausgelöste regionale Hirnödem, welches zu einer lokalen Volumenvermehrung bis zu 13 % führt, seinerseits, durch eine Störung der Mikrozirkulation, eine relative Gewebshypoxie verursacht und damit den limitierenden Faktor der Reversibilität darstellt. Dafür könnte sprechen, daß sich auch beim hypothermen Hirnödem, bei dem primär keine Gewebshypoxie besteht, nach Erreichen einer gewissen Volumenvermehrung sekundär eine Gewebshypoxie mit Zerfall der Energiedonatoren CrP und ATP sowie Erhöhung der Glykolyse entwickelt. (47). Alternativ ist eine inhomogene Verteilung des Metabolitgehaltes im Gewebe zu erörtern, so daß trotz ausreichender CrP- und ATP-Werte im Gesamthirn einzelne Areale in ungünstigere Versorgungsbedingungen mit einem kritischen Abbau von ATP und tiefgreifenden Veränderungen in der Zelle, sei es biochemisch oder feinstrukturell, geraten sind. Diese Fragen bedürfen noch einer eingehenden Analyse.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß einer normovolämischen Hypotension auf die Metabolite der Glykolyse und des Energiestoffwechsels sowie des Gehaltes an Wasser, Natrium, Chlorid und Kalium im Gehirn wurden am Hund geprüft. Der arterielle Mitteldruck wurde bei künstlicher Perfusion mittels Arfonad-Ganglienblockade jeweils eine Stunde auf verschiedene Druckstufen zwischen 30 und 70 mm Hg gesenkt. Unterhalb 50 - 60 mm Hg traten deutliche Zeichen eines O_2 -Mangels mit abfallendem Creatinphosphat und ATP und einer Akkumulierung von anorganischem Phosphat und Lactat in Rinde und Kleinhirn auf. Gleichzeitig entwickelte sich unterhalb 50 - 60 mm Hg in Rinde, Basalganglien und Kleinhirn ein Ödem, während sich in der weißen Substanz keine Veränderungen nachweisen ließen. Die Gewebshypoxie hat vermutlich ihre Ursache in einer Umverteilung der Durchblutung innerhalb des Gehirns, und zwischen Gehirn und den übrigen Kopfpartien.

Die Erhöhung des Blutdruckes nach 1-stündiger Hypotension ergibt innerhalb 3 Stunden noch keine vollkommene Normalisierung der Veränderungen.

F. LITERATUR

1. ADAMS, H.: In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse. S. 573. Weinheim/Bergstraße, 1962.
2. BAKAY, L. and H. H. Bendixen:
Central nervous system vulnerability in hypoxic states: Isotope uptake studies. In J. P. Schadé and W. H. Mc
Selective vulnerability of the Brain in hypoxaemia. Oxford, 1963.
3. BERG, Q. E. NILSON, and E. VINNARS:
Investigation of cerebral damage following induced hypotension. Brit. J. Anaesth. 29, 146 (1957).
4. BRENDEL, W.: Die Bedeutung der Hirntemperatur für die Kältegegenregulation. Plügers Arch. ges. Physiol. 270, 607 (1960).
5. BRENDEL, W., und H. J. Reulen:
Die Kälteschwellung des Gehirns. Langenbecks Arch. klin. Chir. 308, 903 (1964).
6. BRIERLY, J. B., and J. E. COOPER:
Cerebral complications of hypotensive anaesthesia in a healthy adult. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 25, 24 (1962).
7. BRIERLY, J. B., and B. J. Excell: The effects of profound systemic hypotension upon the brain of M. Thesus. Physiological and pathological observations. Brain 89, 269 (1966).
8. BÜCHER, Th., R. Czock, W. Lamprecht, and E. Latzko:
In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse. Weinheim/Bergstraße 1962.
9. BURCK, H. C.: Veraschungsschnellmethode zur flammenphotonometrischen Bestimmung von Gewebs-Natrium und -Kalium. Klin. Wschr. 39, 751 (1961).

10. CALDWELL, F.C.: The phosphorus metabolism of squid axons and its relationship to active transport of sodium.
J. Physiol. (Lond.), 152, 545 (1960).
11. DAVSON, H. and M. Bradbury:
The extracellular space of the brain.
In: Biology of neuroglia, Amsterdam-London-New York 1965.
12. DAVSON, H. and E. Spaziani:
The blood brain-barrier and the extracellular space of the brain.
J. Physiol. (Lond.), 149, 135 (1959).
13. DÖRING, H. J., A. Knopf and Th. Martin:
Papierchromatographische Studien über das Verhalten der Adenin-Guanin- und Uridin-Nukleotide sowie anderer säurelöslicher Phosphorverbindungen im Großhirn der Ratte bei Asphyxie und postasphyktischer Erholung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 269, 375 (1959).
14. ELLIOTT, K. A. C. and H. Jaspers:
Measurement of experimentally induced brain swelling and shrinkage.
Amer. J. Physiol. 157, 122 (1949).
15. ENZENBACH, R.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Hämodynamik der kontrollierten Blutdrucksenkung mit Arfonad in verschiedenen Narkosen.
Habilitationsschrift, München 1961.
16. FINNERTY, F. A., L. Witkin, and J. F. Fazekas:
Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension.
J. Clin. Invest. 33, 1227 (1954).
17. FINNERTY, F. A., R. L. Guillianen, and J. F. Fazekas:
Cardiac and cerebral hemodynamics in drug induced postural collapse.
Circ. Res. 5, 35 (1957).

18. FISKE, C. H., and Y. Subbarow:
s. Arbeitsvorschriften zum Photometer Eppendorf (modifiziert). J. biol. Chem. 66, 375 (1925).
19. GAEVISKAYA: Biochemistry of the brain during the Process of Dying and Resuscitation.
Consultants Bureau, New York 1964.
20. GERCKEN, G., und E. Roth:
Metabolite concentrations in the brain during extracorporeal circulation with normal and reduced pressure.
XXII. Int. Cong. of Physiol. Sciences, Leiden 1962.
21. GOTTSTEIN, U.: Der Hirnkerislauf unter Einfluß vasoaktiver Substanzen.
Dr. A. Hüthi-Verlag, Heidelberg 1963.
22. GURDJIAN, E.S., W. E. Stone and J. E. Webster:
Cerebral metabolism in hypoxia.
AMA Arch. Neurol. 51, 472 (1944).
23. HILLS, C. P. and R. G. Spector:
Anoxia and cerebral water content in the adult rat.
Nature, (Lond.), 199, 393 (1963).
24. HIMWICH, H. E. and J. F. Fazekas:
Comparitive studies of the metabolism of the brain of infant and adult dogs.
Amer. J. Physiol. 132, 454 (1941).
25. HODKIN, A. C. and R. D. Keynes:
Active transport of cations in giant axons from sepia and loligo.
J. Physiol. (Lond.), 128, 28 (1955).
26. HOHORST, H. J.: In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse
S. 266, Weinheim/Bergstraße, 1962.
27. JOANNY, P., and H. H. Hillmann:
Substrates and the potassium and sodium levels of guinea pig:
Cerebral cortex slices in vitro: Effect of application of electrical pulses, of inhibitors and anoxia.
J. Neurochem. 10, 655 (1963).

28. KATZMANN, R.: Elektrolyte distribution in mammalian CNS.
Are glia high sodium cells.
Neurology, 11, 27 (1961).
29. KLATZO, J.: Neuropathological aspects of brain edema.
J. Neuropath. Exp. Neurol., 26, 1 (1967).
30. KOCH, A., J. B. Rank and B. I. Newman:
Ionic content of neuroglia.
Neurology, 6, 186 (1962).
31. LEE, J. F., G. T. Tindall, J. G. Greenfield, and G. L. Odem:
Cerebral blood flow in the monkey.
J. Neurosurg. 24, 719 (1966).
32. LITTLE, D. M.: Controlled hypotension in anaesthesia and surgery.
C. H. C. Thomas, Springfield/III., 1956.
33. LOWRY, O. H., J. P. Passonéau, F. X. Hasselberger, and D. W. Schulz:
Effect of ischaemia on known substrates and cofactors of the
glykolytic pathway in brain.
J. biol. Chem. 239, 18 (1964).
34. LUND, J.: The change in vascular resistance of dogs brain on perfusion
with cold blood and the modifying effect of CO₂ and Arfonad.
Acta anaesth. scand. 2, 149 (1958).
35. MEYER, J. S., F. Gotoh, G. Tazaki, K. Hamguchi, S. Ishikawa, F. Nonalhat
and L. Symons.
Regional cerebral blood flow and metabolism in vivo. Effects
of anoxia, hypoglycaemia, ischemia, acidosis, alkalosis and
alterations of blood pCO₂.
Arch. Neurol. (Chicag.), 7, 560, n (1962).
36. MILLS, L. C., and J. H. Moyer:
Shock and Hypotension, Grune and Stratton, New York and
London, 1965.

37. MORRIS, G. C., J. H. Mayer, J. H. B. Snyder and B. W. Haynes:
Vascular dynamics in controlled hypotension: A study of cerebral and renal hemodynamics and blood volume changes.
Ann. Surg. 138, 706 (1953).
38. MOYER, J. H., G. Morris, and C. P. Smith:
Cerebral hemodynamics during controlled hypotension induced by the continuous infusion of ganglionic blocking agents.
J. Clin. Invest. 33, 1081 (1954).
39. NICHOLLS, J., S. W. Kuffler:
Na and K content of glial cells and neurons determined by flame photometry in CNS of leech.
J. Neurophysiol. 28, 519 (1965).
40. NELSON, S. R. and J. V. Passoneau.
Feder. Proceedings 25, 559 (1966).
41. NOELL, W. und M. Schneider:
Über die Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Gehirns im akuten Sauerstoffmangel.
Die arterio-venöse Sauerstoff- und Kohlensäuredifferenz.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 246, 207 (1942).
42. OPITZ, E. und M. Schneider:
Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen.
Ergebn. Physiol. 46, 126 (1950).
43. POLLAY, M.: Cerebrospinal fluid transport and the thiocyanate space of the brain.
Amer. J. Physiol. 210, 275 (1966).
44. RALL, D. P., W. W. Oppelt and C. S. Patlak:
Extracellular space of brain as determined by diffusion of inulin from the ventricular system.
Life Sci. 2, 43 (1962).

45. REED, D. J., D. M. Woodbury and R. L. Holtzer:
Brain edema, electrolyte and extracellular space.
Arch. Neurol., 10, 604, (1964).
46. REULEN, H. J., und A. Baethmann:
Das Dinitrophenolödem. Ein Modell zur Pathophysiologie
des Hirnödems.
Klin. Wschr. 45, 149 (1967).
47. REULEN, H. J.: Energetische Störung des Kationentransportes als Ursache
des intracellulären Ödems.
Habil.-Schrift, Mainz 1967.
48. REULEN, H. J., H. Frei, U. Steude, und W. Brendel:
Elektrolyt- und Metabolitkonzentrationen des Gehirns nach
hypovolämischer Blutdrucksenkung.
In Vorbereitung.
49. REULEN, H. J., P. Aigner, W. Brendel und K. Meßmer:
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie.
I. Die Wirkung akuter Auskühlung bis 0° C und Wiedererwär-
mung.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 288, 197 (1966).
50. ROTH, E., H. W. Schueler, O. Suleder, und B. Sobol:
Metabolitkonzentrationen in Herz, Gehirn, Niere und Leber
des Hundes nach kontrollierter Hypotension.
Zeitschrift ges. exper. Med. 144, 258 (1967).
51. SCRIBNER, B. H.: Proc. Staff. Mayo Clinic. 25, 209 (1950).
52. SCHMAHL, F. W., E. Betz, E. Dettinger und H. J. Hohorst:
Energienstoffwechsel der Großhirnrinde und EEG bei Sauerstoff-
mangel.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 292, 46 (1966).

53. SCHNEIDER, M.: Zur Pathophysiologie des Gehirnkreislaufes.
Acta neurochir. (Wien) Suppl. VII, 34 (1961).
54. SOKOLOFF, L.: The action of drugs on the cerebral circulation.
Pharmacol. Rev. 11, 1 (1959).
55. STEIN, P. und W. Lamprecht:
In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse,
S. 610, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1962.
56. STONE, W. E., C. Marshall and L. F. Nims:
Chemical Changes in the Brain produced by Injury and
by Anoxia
Amer. J. Physiol. 132, 770 (1941).
57. STREICHER, E., D. P. Rall and J. R. Gaskins:
Distribution of thiocyanate between plasma and cerebrospinal
fluid.
Amer. J. Physiol., 206, 251 (1964).
58. SAUNDERS, J.W.: Effect of controlled hypotension on cerebral function and
circulation.
Lancet 1, 1156 (1954).
59. TAPPURA, M. Slatis, and H. Trouppe:
Controlled hypotension in neurological surgery.
Acta anaesth. Scand. 5, 47 (1961).
60. THORN, W., G. Pfeleiderer, R. A. Frowein, und J. Ross:
Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei akuter Anoxie, akuter
Ischämie und in Erholung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 261, 334 (1955).
61. WOODWARD, D.L.; Reed, D.J.; Woodbury, D.:
Extracellular space of rat cerebral cortex.
Am. J. Physiol. 212, 2 (1967).

Herrn Professor Dr. R. Zenker danke ich für die Vermittlung und Überlassung des Arbeitsplatzes an seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. W. Brendel, der mich in die Methode des extracorporalen Kreislaufes einführte und meine Arbeit stets durch wertvolle Ratschläge zu fördern bereit war.

Herrn Dr. H. J. Reulen und Herrn Dr. K. Meßmer danke ich für wichtige Hinweise im Verlaufe der Arbeit und für Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Ich danke den medizinisch-technischen Assistentinnen der Abteilung, namentlich Fräulein Maren Funk, die mir bei den Messungen und bei der Anfertigung der Abbildungen behilflich waren.

LEBENS LAUF

Ich, Ulrich Steude, wurde am 14. 4. 1942 als Sohn des Chemikers Dr. Ing. Rudolf Steude und dessen Ehefrau Hildegard, geborene Redelberger, in Rottweil a. N. geboren, wo ich auch meine Schulausbildung erfuhr. Von 1948 - 1952 besuchte ich die Volksschule. 1952 trat ich in das naturwissenschaftliche Leibnizgymnasium ein, an dem ich 1961 das Abitur ablegte.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1961 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich nach dem Wintersemester 1961/62 das Vorphysikum und im Sommersemester 1963 das Physikum bestand.

Den klinischen Teil meines Studiums absolvierte ich ebenfalls in München und leistete Famulaturen in der Chirurgischen Universitätsklinik in München und im Kreiskrankenhaus Rottweil ab.

Das Staatsexamen legte ich nach dem Wintersemester 1967 ab.

